

# BUNDESREPUBLIK DEUTSCHLAND

## PRIORITY DOCUMENT

SUBMITTED OR TRANSMITTED IN  
COMPLIANCE WITH RULE 17.1(a) OR (b)



PCT/EP03 / 11844

EP03 / 11844

REC'D 16 DEC 2003

WIPO

PCT

### Prioritätsbescheinigung über die Einreichung einer Patentanmeldung

**Aktenzeichen:**

102 49 946.2

**Anmeldetag:**

26. Oktober 2002

**Anmelder/Inhaber:**

Degussa AG, Trostberg/DE

**Bezeichnung:**

Verfahren zur Herstellung von 2-Amino-4-chlor-6-  
alkoxypyrimidinen

**IPC:**

C 07 D 239/47

Die angehefteten Stücke sind eine richtige und genaue Wiedergabe der ur-  
sprünglichen Unterlagen dieser Patentanmeldung.

München, den 31. Juli 2003  
Deutsches Patent- und Markenamt

Der Präsident  
Im Auftrag

Stech

Degussa AG

83308 Trostberg

Trostberg, 22. Oktober 2002

Unser Zeichen: S-MS-IPM-PAT  
Dr.Krö-ml/hg

DFC 11

---

Verfahren zur Herstellung von 2-Amino-4-chlor-6-alkoxypyrimidinen

---

Beschreibung:

Gegenstand der vorliegenden Erfindung ist ein Verfahren zur Herstellung von 2-Amino-4-chlor-6-alkoxypyrimidinen.

2-Amino-4-chlor-6-methoxypyrimidin (ACMP) ist ein wichtiges Intermediat bei der Synthese hochaktiver Herbizide sowie verschiedener pharmazeutischer Wirkstoffe. Meist wird ACMP mit Sulfonylisocyanaten oder Sulfonylcarbamid-säurephenylestern umgesetzt und findet sich deshalb auch in zahlreichen Sulfonylharnstoffherbizid-Derivaten wieder (z. B. DE-PS 43 04 864, EP-A 246 984, BR 8303322, CN 1277195, CN 1171197, DE-OS 197 07 580, US 5,723,409, DE-PS 43 41 454, EP-A 464 838, US 4,699,647, EP-B 238 070, EP-B 232 067, US 4,656,273, EP-A 156 521, EP-A 161 905, DE-OS 31 51 450). Auch in Pharmawirkstoffen wird ACMP als Zwischenprodukt eingesetzt; so z. B. in Diabetes- (vgl. WO 01/36 416 ) oder Antikrebs-Medikamenten (Zhenghou Daxue, Ziran Kexueban (2000), 32 (2), 87-88). Die Verwendung von 2-Amino-4-chlor-6-ethoxypyrimidin ist im Zusammenhang mit der Synthese von Herbiziden beschrieben (EP-A 101 308, JP 62111982, Huaxue Shiji (1999) 21 (2), 73-75) und 2-Amino-4-chlor-6-n-propoxypyrimidin wird als Zwischenprodukt bei der Synthese von Pharmawirkstoffen eingesetzt (J. Chem. Med. (1986 19 (5) 676-81).

Aus der Literatur sind bereits einige Verfahren zur Herstellung von 2-Amino-4-chlor-6-methoxy-pyrimidin bekannt. Üblicherweise wird dabei das technisch verfügbare 2-Amino-4,6-dichlorpyrimidin (ADCP) mit Natriummethylat (Rose et al., J. Chem. Soc, 1946, 81, 84) oder Methanol und Natriumhydroxid bzw. Kaliumhydroxid oder aber Kaliumcarbonat in Methanol als Lösemittel umgesetzt ( Kitani et al., Nippon Kagaku Zasshi, 74, 1953, 624). Allerdings verbleiben regelmäßig bei den bekannten Umsetzungsmethoden von ADCP in Methanol oder anderen Lösemitteln mit Methylat bzw. mit Natrium- oder Kaliumhydroxid und Methanol zwischen 4 und 6 Gew.-% des Eduktes im Produkt, die erst durch aufwendige Reinigungsschritte wie Umkristallisation oder Destillation entfernt werden müssen und die somit zu einer Verringerung der Ausbeuten führen. So

werden mit den bekannten Verfahren lediglich Ausbeuten von ca. 70 % erzielt.

In ähnlicher Weise verläuft die Umsetzung von 2-Amino-4,6-dichlorpyrimidin mit Natriumethylat (J.Chem.Soc., 1946, 81, 84) oder – propylat (J. Med. Chem, 29, 5, 1986, 676-681) beziehungsweise die Umsetzung mit Kaliumhydroxid und Ethanol (Nippon Kagaku Zasshi, 74, 1953, 624; Chem. Abstr. 1954, 13693) zum entsprechenden 2-Amino-4-chlor-6-ethoxy- bzw. propoxy-pyrimidin.

ACMP kann aber auch ausgehend vom N-Cyano-cyanoacetimido-methylester durch Umsetzung mit einem Halogenwasserstoff hergestellt werden (vgl. JP 01016770). Die Ausbeute liegt bei diesem Verfahren jedoch bei nur 60 %.

Auch die Umsetzung von 2,4-Dichlor-6-methoxy-pyrimidin mit Ammoniak ist bekannt (Gabriel et al., Chem. Ber., 36, 1903, 3383). Problematisch hierbei ist jedoch einerseits die mangelnde Selektivität der Reaktion und andererseits die ungenügende Verfügbarkeit des Rohstoffs.

Es hat sich gezeigt, dass 2-Amino-4-chlor-6-alkoxy-pyrimidine und speziell das ACMP mit den bisher bekannten Verfahren nicht in der erforderlichen Reinheit unter wirtschaftlichen Bedingungen hergestellt werden können. Für die vorliegende Erfindung hat sich deshalb die Aufgabe gestellt, ein Verfahren zur Verfügung zu stellen, mit dem 2-Amino-4-chlor-6-alkoxy-pyrimidine durch Umsetzung mit einem Alkalialkoholat oder einem Gemisch von Alkalihydroxiden und einem Alkohol hergestellt werden können, ohne dass dabei störende Mengen von 2-Amino-4,6-dichlorpyrimidin als Edukt im Produkt verbleiben.

Gelöst wurde diese Aufgabe mit einem entsprechenden Verfahren, bei dem die Umsetzung in einem polaren aprotischen Lösemittel(-gemisch) erfolgt, das Lösemittel anschließend zu > 30 % abdestilliert und das Produkt durch Zugabe von Wasser während oder nach der Destillation ausgefällt wird.

Überraschend hat sich beim erfindungsgemäßen Verfahren gezeigt, dass 2-Amino-4-chlor-6-alkoxypyrimidine aus 2-Amino-4,6-dichlorpyrimidin in der erforderlichen Reinheit von  $> 98\%$  und mit ADCP-Gehalten von  $< 0,2\%$  in wirtschaftlicher und umweltschonender Weise erhalten werden, wobei die angestrebten Produkte regelmäßig in Ausbeuten  $> 95\%$  anfallen.

Bezüglich der obligatorischen Alkohol-Komponente hat es sich als günstig erwiesen, wenn diese als  $C_1$ - $C_4$ -Alkohol und ganz besonders bevorzugt als Methanol eingesetzt wird, wodurch insbesondere das bekannte ACMP erhalten wird.

Empfohlen wird auch, das ADCP und das entsprechende Alkalialkoholat in einem bevorzugten Molverhältnis von 1 : 1 bis 1,5 und besonders bevorzugt 1 : 1,05 bis 1,10 einzusetzen.

Das erfindungsgemäße Verfahren muss zwar u. a. in einem polaren aprotischen Lösemittel(-Gemisch) durchgeführt werden, es ist aber innerhalb dieses Rahmens keinesfalls auf spezielle Lösemittel beschränkt. Allerdings haben sich aus der Reihe der polaren aprotischen Lösemittel solche als besonders geeignet erwiesen, die aus der Gruppe der Ketone, Amide oder Nitrile und besonders bevorzugt Aceton, Methylethylketon, Dimethylimidazolidinon, Cyclohexanon, Dimethylformamid, N-Methylpyrrolidon, Acetonitril und/oder deren Mischungen stammen. Aceton kann dabei aufgrund seiner bekanntlich geringen Toxizität und der einfachen Aufarbeitung der entstehenden Mutterlauge als das Lösemittel der Wahl angesehen werden.

Im Hinblick auf die Selektivität wird empfohlen, die Umsetzung bei Temperaturen zwischen 5 und 60 °C und besonders bevorzugt zwischen 15 und 40 °C durchzuführen.

Die für das Produkt notwendige Selektivität der Reaktion wird dabei vor allem durch Umsetzung bei niedrigen Temperaturen unter 20 °C und eine Limitierung des Alkoholats bzw. des Gemisches Alkalihydroxid/Alkohol

erreicht. 2-Amino-4,6-dichlorpyrimidin wird dabei in der Regel im Lösemittel vorgelegt und anschließend das Alkoholat (Methylat) bzw. das Alkalihydroxid und der Alkohol (Methanol) zudosiert.

Für die anschließende Reaktionsphase sieht die Erfindung vor, das Gemisch nach der Zugabe der Reaktanden auf eine höhere Temperatur zu erwärmen, besonders bevorzugt auf Temperaturen zwischen 20 und 60 °C und insbesondere auf Temperaturen zwischen 25 und 45 °C. Damit wird die Reaktion, falls erforderlich, nach beendeter Zugabe und Nachreaktionszeit vervollständigt.

Anschließend sieht die vorliegende Erfindung zwingend vor, das Lösemittel zu > 30 % abzudestillieren, wobei es als bevorzugt anzusehen ist das Lösemittel zu mehr als 50 % und besonders bevorzugt zu 75 bis 95 % abzudestillieren. Mit diesem Destillationsschritt wird nicht nur das Lösemittel überwiegend entfernt, sondern es wird auch in der Regel überschüssiger Alkohol entfernt, was zusätzlich die Ausbeute verbessert.

Das Destillat kann problemlos recycelt werden, womit die beim erfindungsgemäßen Verfahren anfallende Abfallmenge äußerst gering ist.

Anschließend muss das Produkt entsprechend der vorliegenden Erfindung durch Zugabe von Wasser ausgefällt werden. Die Wasserzugabe kann dabei in Form mehrerer Portionen bereits während der Destillation durchgeführt werden oder nach dem Destillationsschritt, was die Erfindung ebenfalls berücksichtigt.

Empfohlen wird allerdings die Vorgehensweise der portionsweisen Zugabe während der Destillation, da auf diese Weise mehr Lösemittel abdestilliert werden kann und dadurch höhere Ausbeuten erreicht werden können.

Das bei der Reaktion entstandene Salz kann entweder abgetrennt werden, was meist durch Filtration vor der Wasserzugabe aus dem polaren aprotischen Lösemittel (Aceton) erfolgt und/oder das Salz kann durch die Zugabe von Wasser in der Mutterlauge gelöst werden, was die Erfindung

als bevorzugt ansieht. Das Produkt selbst wird üblicherweise durch Filtration isoliert und nach dem Waschen mit Wasser anschließend im Vakuum getrocknet.

Zusätzlich sieht die Erfindung vor, je nach Qualität des eingesetzten Rohstoffes 2-Amino-4,6-dichlorpyrimidin einen Reinigungsschritt mit Aktivkohle durchzuführen. Die Zugabe erfolgt nach der Reaktion und bevorzugt vor und/oder während der Destillation und es wird meist zusätzlich eine weitere Stunde unter den Bedingungen der Nachreaktion also bei Temperaturen zwischen 20 und 60 °C gerührt. In diesem Fall wird die Aktivkohle anschließend noch vor der Destillation gemeinsam mit dem Salz abfiltriert, wodurch alle Verunreinigungen aus dem Rohstoff, insbesondere gefärbte Verbindungen oder andere störende Nebenprodukte, z. B. 2-Amino-4-methoxy-6-(4',6'-dimethoxypyrimidin-2'-ylamino)pyrimidin, annähernd vollständig abgetrennt werden. Durch diesen Aktivkohle-Reinigungsschritt wird ein rein weißes Produkt erhalten, was dessen Qualität zusätzlich belegt.

Mit dem erfindungsgemäßen Verfahren lassen sich 2-Amino-4-chlor-6-alkoxypyrimidine und insbesondere das ACMP auf besonders wirtschaftliche und umweltschonende Weise in hohen Ausbeuten und bei gleichzeitig sehr ausgeprägter Reinheit erhalten.

Die nachfolgenden Beispiele belegen diese Vorteile des beanspruchten Verfahrens.

## Beispiele

### Beispiel 1 (Erfindung)

1 000 ml Aceton wurden im Reaktionsbehälter vorgelegt und dann 32,8 g ADCP 97,6 % (195 mmol) eintragen. Die Temperatur der Suspension wurde auf 17 °C eingestellt und dann wurden innerhalb von ca. 3,5 Stunden 37,44 g Natrium-Methylat-Lösung 30 %ig (0,208 mol) bei 17 °C zugetropft. 1 Stunde wurde bei dieser Temperatur nachgerührt und dann für zwei Stunden auf 30 °C aufgeheizt. Zur noch warmen Suspension wurden 0,8 g Aktivkohle gegeben und ca. 1 Stunde gerührt. Anschließend wurden die Aktivkohle sowie das entstandene Natriumchlorid abfiltriert. Vom Filtrat wurden im Vakuum 700 ml Aceton abdestilliert und der Destillationsrückstand anschließend mit 500 ml Wasser versetzt. Nach dem Abkühlen auf 7 °C wurde das Produkt abfiltriert und einmal mit 50 ml Wasser nachgewaschen. Nach dem Trocknen im Vakuum bei 50 °C verblieben 29,67 g ACMP (Ausbeute 95,3 %, Reinheit 99,3 % im Vergleich zum externen Standard über HPLC; Restgehalt ADCP < 0,2 Gew.-%).

### Beispiel 2 (Erfindung)

1 000 ml Aceton wurden im Reaktionsbehälter vorgelegt und dann 32,8 g ADCP 97,6 % (195 mmol) eintragen. Die Temperatur der Suspension wurde auf 17 °C eingestellt und dann innerhalb von 3,5 Stunden 37,44 g Natrium-Methylat-Lösung 30 %ig (0,208 mol) bei 17 °C zugetropft. Die gelbe Suspension wurde noch 1 Stunde bei dieser Temperatur nachgerührt und dann für zwei Stunden auf 30 °C aufgeheizt. Anschließend wurden im Vakuum bis 43°C 500 ml Aceton von der Suspension abdestilliert, während der Destillation portionsweise 600 ml Wasser zugegeben und weiter destilliert. Nach dem Abkühlen auf 7 °C wurde das Produkt abfiltriert und zweimal mit 50 ml Wasser nachgewaschen. Nach dem Trocknen verblieben 30,09 g ACMP (Ausbeute 96,7 %, Reinheit 99,8 % im Vergleich zum externen Standard über HPLC; Restgehalt ADCP < 0,2 Gew.-%).

### Beispiel 3 (Erfindung)

250 ml Dimethylformiat wurden im Reaktionsbehälter vorgelegt und dann 41 g ADCP 97,6 % (244 mmol) eintragen. Die Temperatur der Suspension wurde auf 17 °C eingestellt und dann innerhalb von 3,5 Stunden 46,8 g Natrium-Methylat-Lösung 30 %ig (0,260 mol) bei 17 °C zugetropft. Die Suspension wurde noch 1 Stunde bei dieser Temperatur nachgerührt und dann für zwei Stunden auf 30 °C aufgeheizt. Dann wurde 1 g Aktivkohle zum Ansatz gegeben und 1 h bei 30 °C weitergerührt. Nach der Filtration wurden 500 ml Wasser zum Filtrat gegeben und auf 7 °C abgekühlt. Anschließend wurde das Produkt abfiltriert und zweimal mit 50 ml Wasser nachgewaschen. Nach dem Trocknen verblieben 36,84 g ACMP (Ausbeute 94,6 %, Reinheit 97,10 % im Vergleich zum externen Standard über HPLC; Restgehalt ADCP < 0,2 Gew.-%).

### Beispiel 4 (Vergleich)

500 ml Methanol wurden vorgelegt und bei Raumtemperatur 82 g ADCP und Kaliumcarbonat eingetragen. Das Gemisch wurde erhitzt und 2 h unter Rückfluss gekocht, wodurch die Reaktionssuspension dünnflüssiger wurde. Nach dem Abkühlen wurden 370 ml Methanol abdestilliert und 250 ml Wasser zum Rückstand gegeben. Nach 1 Stunde Rühren bei Raumtemperatur wurde das Produkt abfiltriert und dreimal mit je 75 ml Wasser gewaschen. Nach dem Trocknen im Vakuum verblieben 75,82 g Produkt (95 % der Theorie, Gehalt ACMP 93,5 % gemäß HPLC, im Vergleich zum externen Standard; Restgehalt ADCP 4,5 Gew.-%).

### Beispiel 5 (Vergleich)

500 ml Methanol und 82 g ADCP wurden vorgelegt und auf 17 °C gekühlt. Dann wurden innerhalb von 3,5 h 90 g (0,5 mol) Natriummethylat-Lösung

(30 %) zudosiert, anschließend das Gemisch erhitzt und zur Vervollständigung der Reaktion 1 h unter Rückfluss gekocht. Nach dem Abkühlen wurden 495 ml Methanol abdestilliert und 250 ml Wasser zum Rückstand gegeben. Nach 1 Stunde Rühren bei Raumtemperatur wurde das Produkt abfiltriert und dreimal mit je 75 ml Wasser gewaschen. Nach dem Trocknen im Vakuum verblieben 77,31 g Produkt (97 % der Theorie; Gehalt ACMP 94,5 % gemäß HPLC im Vergleich zum externen Standard; Restgehalt ADCP 4,2 Gew.-% ).

Patentansprüche

1. Verfahren zur Herstellung von 2-Amino-4-chlor-6-alkoxypyrimidinen durch Umsetzung des 2-Amino-4,6-dichlorpyrimidins mit einem Alkalialkoholat oder einem Gemisch von Alkalihydroxiden und einem Alkohol, dadurch gekennzeichnet, dass die Umsetzung in einem polaren aprotischen Lösemittel(-gemisch) erfolgt, das Lösemittel anschließend zu > 30 % abdestilliert und das Produkt durch Zugabe von Wasser während oder nach der Destillation ausgefällt wird.
2. Verfahren nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, dass als Alkohol-Komponente ein C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-Alkohol und ganz besonders bevorzugt Methanol eingesetzt wird.
3. Verfahren nach einem der Ansprüche 1 oder 2, dadurch gekennzeichnet, dass das Molverhältnis von 2-Amino-4,6-dichlorpyrimidin und dem Alkalialkoholat 1 : 1 bis 1,5 und besonders bevorzugt 1 : 1,05 bis 1,10 beträgt.
4. Verfahren nach einem der Ansprüche 1 bis 3, dadurch gekennzeichnet, dass als polares aprotisches Lösemittel eines aus der Gruppe der Ketone, Amide oder Nitrile und besonders bevorzugt Aceton, Methylethylketon, Dimethylimidazolidinon, Cyclohexanon, Dimethylformamid, N-Methylpyrrolidon, Acetonitril und/oder deren Mischungen eingesetzt werden.
5. Verfahren nach einem der Ansprüche 1 bis 4, dadurch gekennzeichnet, dass die Umsetzung bei Temperaturen zwischen 5 und 60 °C und besonders bevorzugt zwischen 15 und 40 °C erfolgt.
6. Verfahren nach einem der Ansprüche 1 bis 5, dadurch gekennzeichnet, dass das Gemisch nach der Zugabe der Reaktanden auf eine höhere Temperatur erwärmt wird, besonders bevorzugt auf Temperaturen zwischen 20 und 60 °C und insbesondere zwischen 25

und 45 °C.

7. Verfahren nach einem der Ansprüche 1 bis 6, dadurch gekennzeichnet, dass das Lösemittel zu mehr als 50 % und besonders bevorzugt zu 75 bis 95 % abdestilliert wird.
8. Verfahren nach einem der Ansprüche 1 bis 7, dadurch gekennzeichnet, dass dem Reaktionsgemisch vor und/oder während der Destillation Aktivkohle zugesetzt wird.
9. Verfahren nach einem der Ansprüche 1 bis 8, dadurch gekennzeichnet, dass entstandene Salze abgetrennt und/oder durch Zugabe von Wasser in Lösung gebracht werden.

### Zusammenfassung

Gegenstand der vorliegenden Erfindung ist ein Verfahren zur Herstellung von 2-Amino-4-chlor-6-alkoxypyrimidinen durch Umsetzung des 2-Amino-4,6-dichlorpyrimidins mit einem Alkalialkoholat oder einem Gemisch von Alkalihydroxiden und einem Alkohol, bei dem die Umsetzung in einem polaren aprotischen Lösemittel(-gemisch) erfolgt, das Lösemittel anschließend zu > 30 % abdestilliert und das Produkt durch Zugabe von Wasser während oder nach der Destillation ausgefällt wird. Mit diesem Verfahren, bei dem als polares aprotisches Lösemittel insbesondere Aceton eingesetzt wird und das bei Temperaturen zwischen 5 und 60 °C ausgeführt werden kann, lassen sich 2-Amino-4-chlor-6-alkoxypyrimidine und vor allem das 2-Amino-4-chlor-6-methoxypyrimidin auf besonders wirtschaftliche und umweltschonende Weise in hohen Ausbeuten und bei gleichzeitig sehr ausgeprägter Reinheit herstellen.